

Récepteurs de l'interleukine-1 dans le système nerveux central : rôle dans l'infection et le stress

F Haour, PhD¹, C Marquette, PhD², E Ban, PhD², M Crumeyrolle-Arias, PhD¹, G Fillion, PhD¹

¹Unité de Pharmacologie Neuro-Immuno-Endocrinienne, Paris, France

²Unité Rage Institut Pasteur, Paris, France

Soumis : 16 août 1994

Accepté : 6 février 1995

Les interactions fonctionnelles entre les systèmes immunitaire (SI) et nerveux (SN) sont possibles grâce à la présence de médiateurs et de récepteurs communs aux 2 systèmes. Parmi les cytokines, l'interleukine-1 (IL-1) est un puissant modulateur des 2 systèmes. Nous avons pu caractériser des récepteurs IL-1 type I dans le cerveau de souris au niveau de neurones (gyrus dentelé de l'hippocampe), de structures vasculaires (plexus choroïdes et vaisseaux) et neuroendocriniennes (hypophyse). Ces récepteurs IL-1 centraux sont profondément modifiés par l'administration périphérique de produits bactériens (LPS) ou de virus (rage) alors que les récepteurs de l'hypophyse ne sont pas modifiés. Ces modulations sont liées à une augmentation de la synthèse locale de l'IL-1 (ARNm) dans le SN. Le stress et les glucocorticoïdes sont des inhibiteurs puissants des fonctions immunitaires en particulier par l'intermédiaire d'une inhibition de la synthèse de l'IL-1. Ces 2 facteurs augmentent l'expression des récepteurs IL-1 hypophysaires sans modifier les récepteurs centraux, ce qui souligne l'autonomie des régulations centrales par rapport aux régulations périphériques. La présence de récepteurs de l'IL-1 sur des structures nerveuses (cortex, hippocampe) et l'action immuno-suppressive rapide d'injection intra-cérébro-ventriculaire de faibles doses de l'IL-1 laissent penser que ces récepteurs jouent un rôle important dans les régulations homéostatiques entre le SN et le SI. En conclusion, le SN exprime des médiateurs et des récepteurs typiques du SI. Leurs régulations semblent se réaliser de façon autonome par rapport aux régulations périphériques et leurs rôles dans les interactions SN/SI restent à préciser.

Mots-clés : interleukine-1, récepteur, système nerveux central, stress, infection

INTRODUCTION

Le rôle de l'interleukine-1 dans les altérations neurologiques observées au cours d'un épisode infectieux a été rapidement identifié (Dinarelli 1987, 1988). Ces modifications neurologiques se manifestent par l'apparition de la fièvre, d'une augmentation du sommeil à onde lente,

d'une diminution de l'appétit et de la motricité ainsi que d'une activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (Besedovsky et al 1990; Krueger et al 1984; Plata-Salaman 1991; Sapolsky et al 1987; Sharp et al 1989). Les cytokines et, en particulier, l'interleukine-1 (IL-1), sont les médiateurs de ces effets neurologiques qui peuvent être reproduits par injection périphérique ou intra-cérébro-ventriculaire de cytokines. L'ensemble des données physiopathologiques suggèrent que les cytokines sont capables d'activer des circuits neuronaux et neuroendocriniens et sont donc des médiateurs importants

Presenté lors de la 17^e réunion annuelle du Collège Canadien de Neuropsychopharmacologie, 29 mai - 1 juin, 1994, Québec, Québec, Canada.

Adresse pour tirés à part : France Haour, Unité de Pharmacologie NIE, Institut Pasteur, 28, rue du Dr Roux, F75015 Paris, France.

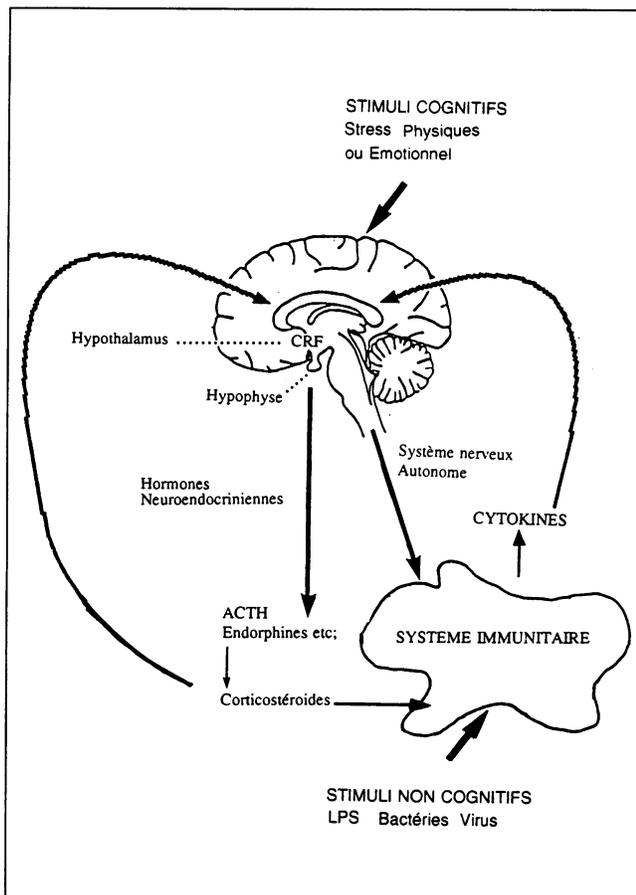


Figure 1. Relations entre le système neuroendocrinien et immunitaire : les stimuli cognitifs agissant sur le SNC modulent simultanément le fonctionnement des systèmes endocrinien et immunitaire par activation du système nerveux autonome et de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien qui conduit à une synthèse d'endorphines et de glucocorticoïdes. Cet axe est également activé par les stimuli agissant sur le système immunitaire et, en particulier, par l'augmentation de la synthèse de cytokines qui modulent la libération des hormones hypothalamiques (CRF) et hypophysaires (ACTH). Le système neuroendocrinien constitue donc une voie d'action commune aux 2 types de stimuli et un lieu privilégié d'interaction entre systèmes.

dans les interactions entre système nerveux central et système immunitaire (Blalock 1989; Smith et al 1989) (Figure 1).

Cependant, un nombre important de données obtenues *in vitro* suggère que les cytokines jouent, au niveau des cellules gliales, un rôle d'activateur qui semble voisin de celui qu'elles jouent au niveau des cellules du système immunitaire. Ce rôle se manifeste clairement *in vivo* dans le

cas de lésions des tissus nerveux par traumatisme ou infection ainsi que dans les maladies dégénératives (Hofman 1989).

Rôle de l'interleukine-1 dans la fièvre et le comportement

La disponibilité de cytokines recombinantes a permis de clarifier leurs divers rôles et, en particulier, leur fonction de pyrogène endogène. Des quantités d'IL-1, picomolaires par voie intra-cérébro-ventriculaire (icv) ou nanomolaires par voie intraveineuse (iv), permettent d'obtenir de la fièvre, l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien et les modifications des rythmes du sommeil et du comportement qui caractérisent la maladie (Kluger 1991; Rivier et al 1989; Tazi et al 1988).

Ces résultats soulèvent le problème de l'origine tissulaire et cellulaire des cytokines et celui du passage de la barrière hématoencéphalique. La plupart des travaux suggèrent que ce passage est très limité mais pourrait s'effectuer au niveau de l'area postrema, de l'éminence médiane, de l'organe vasculaire de la lame terminale ou des plexus choroïdes (Banks et al 1991; Dascombe 1985; Rothwell 1991). Les paragraphes suivants démontrent que la plupart des cytokines peuvent être synthétisées *in situ* dans le cerveau et, pour certaines, dans l'hypophyse. Il semble probable qu'au cours d'infections bactériennes ou virales, de blessures, d'inflammations aiguës ou chroniques ou de processus tumoraux qui provoquent une libération de cytokines (IL-1, IL-6, TNF), celles-ci agissent sur le cerveau en cascade ou en synergie avec les cytokines synthétisées sur place.

Récepteurs de l'interleukine-1

La présence de récepteurs de l'IL-1 dans le système nerveux des rongeurs est maintenant bien établie. Ils expliquent l'action biologique de l'IL-1 au niveau central mais semblent présenter de grandes variations selon les espèces et les cytokines utilisées. Chez la souris, des récepteurs IL-1 (Figure 2) ont été caractérisés par autoradiographie quantitative non seulement dans les tissus immunocompétents, mais aussi dans le gyrus dentelé de l'hippocampe, le cortex, les plexus choroïdes et les méninges (Ban et al 1991; Haour et al 1990; Haour et al 1992; Takao et al 1990). Au niveau du gyrus dentelé, ces récepteurs sont portés par la couche des cellules des grains et ont donc une localisation neuronale (Ban et al 1991). Aucun récepteur n'est détectable dans la région hypothalamique qui représente cependant une zone mise en jeu, de façon directe ou indirecte, dans l'action biologique des cytokines. La localisation de ces récepteurs dans ces différentes zones du cerveau a été confirmée par hybridation *in situ* (Cunningham et al 1992). Les récepteurs neuronaux, caractérisés chez la souris grâce à l'IL-1 α recombinante humaine, reconnaissent de façon identique l'IL-1 α et β (Kd 0,3 nM) et lient l'antagoniste du récepteur IL-1. Ils sont donc analogues aux récepteurs IL-1 de type I caractérisés dans les lymphocytes. Chez le rat, au contraire, une répartition très large des récepteurs (Farrar

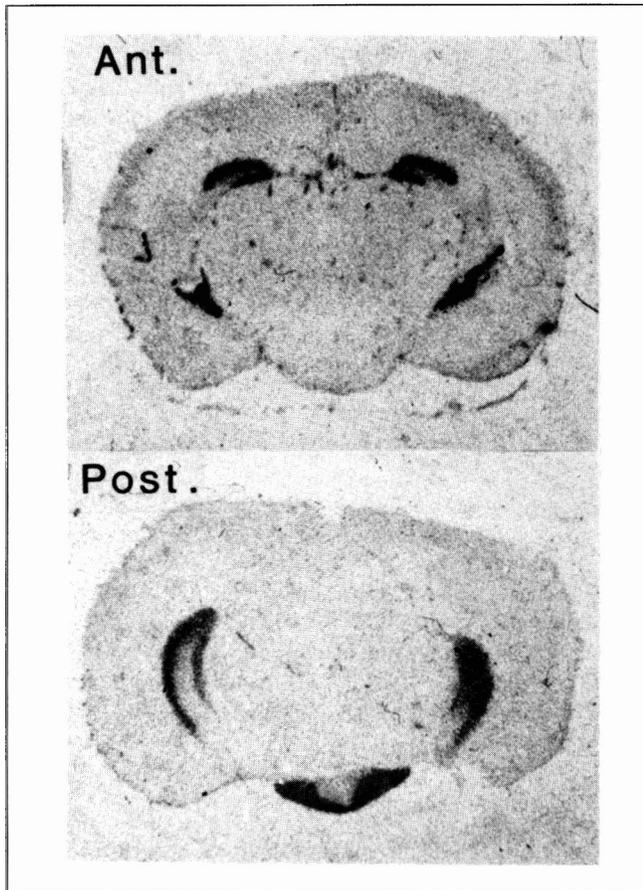


Figure 2. Récepteurs de l'IL-1 dans le SNC et l'hypophyse de souris mise en évidence par autoradiographie à l'aide d'un traceur radioactif (¹²⁵I IL-1 recombinante humaine, Amersham; concentration 0.3nM, Haour et al 1990); Antérieur : partie antérieure du cerveau montrant le cortex antérieur et le gyrus dentelé de l'hippocampe; Postérieur : partie postérieure du cerveau montrant la partie postérieure du gyrus dentelé et l'hypophyse.

et al 1987; Katsuura et al 1988) a été décrite qui n'a pu être retrouvée ultérieurement en utilisant une cytokine de la même espèce (Marquette et al 1992). Dans un système homologue, on trouve chez le rat des récepteurs dans les structures vasculaires et les méninges mais, à l'heure actuelle, pas dans des structures nerveuses (Marquette et al 1992).

En ce qui concerne les relations avec la pathologie, il faut remarquer que des modifications très importantes des récepteurs de l'IL-1 au niveau de l'hippocampe peuvent être détectées dans le cas d'administration de produits bactériens ou viraux en périphérie, ce qui indique que les messages provenant de la périphérie sont capables d'induire des messages biochimiques au niveau central.

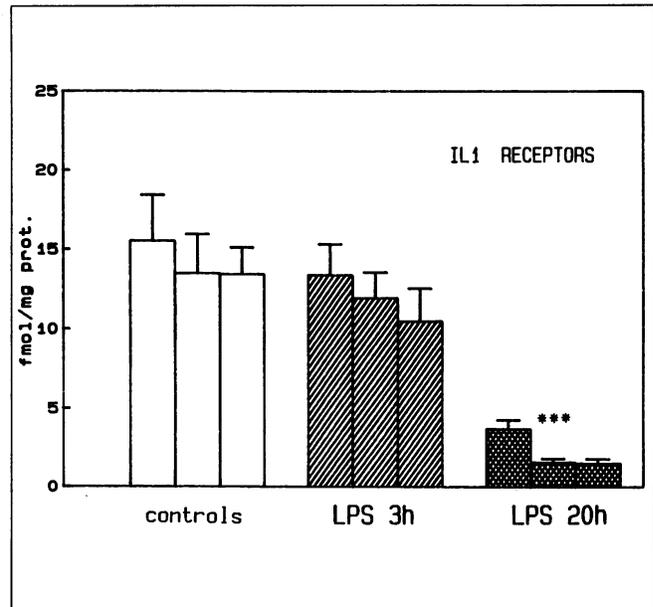


Figure 3. Mesure de la densité des récepteurs de l'IL-1 (fmol/mg de tissu) dans le gyrus dentelé de l'hippocampe de souris et décroissance de la densité de ces récepteurs dans les heures qui suivent une injection intraveineuse de lipopolysaccharide bactérien (LPS 25ug/animal); cerveaux de souris contrôles et cerveaux 3 h et 20 h après traitement par le LPS : chaque barre représente la moyenne + DS des mesures réalisées chez un animal (Haour et al 1990).

Comme l'indique la Figure 3, l'injection intraveineuse de lipopolysaccharide bactérien, qui stimule rapidement la production d'IL-1 par les macrophages, induit une disparition des récepteurs de l'IL-1 au niveau du gyrus dentelé de l'hippocampe (Haour et al 1990; Haour et al 1992) alors que les récepteurs présents dans l'hypophyse, hors barrière hématoencéphalique, ne sont pas modifiés (Haour et al 1990). Cette observation a conduit à considérer qu'il existait une synthèse et des concentrations locales d'IL-1 dans le système nerveux central qui étaient susceptibles d'occuper et de contrôler de façon négative les récepteurs centraux. Ceci a pu être confirmé par la mesure de l'activité biologique et des ARNm (Fontana et al 1984). En particulier, les messagers de l'IL-1 α et β sont retrouvés dans toutes les structures centrales après stimulation par le LPS (voir paragraphe suivant).

De façon analogue, l'injection intramusculaire du virus de la rage conduit, en 4 jours, à une disparition complète des récepteurs IL-1 centraux sous l'effet de l'accumulation des particules virales et de l'IL-1 dans le SNC. Un tel phénomène pourrait avoir lieu dans le cas d'autres infections virales et, en particulier, dans le cas du virus du SIDA. Sachant que l'administration centrale de l'IL-1 est immunodépressive (Sundar et al 1990; Sundar et al 1991; voir dernier paragraphe), on peut envisager que les récepteurs de l'IL-1

sont impliqués dans la régulation centrale du système immunitaire.

L'administration de glucocorticoïdes ou le stress sont bien connus pour leurs effets dépresseurs du système immunitaire. Nous avons donc mesuré l'effet de ces 2 facteurs sur la densité des récepteurs IL-1 centraux. Un stress d'immobilisation de 2 heures et des traitements par la dexaméthasone (à court et à long terme) ne modifient pas les récepteurs centraux (Ban et al 1993). Par contre, les récepteurs hypophysaires sont augmentés de façon semblable à ce qui se produit dans le système immunitaire (Ban et al 1993).

Des récepteurs de l'IL-1 sont également présents sur des astrocytes en culture et in situ dans le cerveau sur les zones cicatricielles (Ban et al 1991). Par contre, comme l'indique la Figure 2, dans les conditions basales, l'expression des récepteurs de l'IL-1 dans le compartiment glial du tissu nerveux (fond de coupe) est très faible.

Des récepteurs de l'IL-1 sont présents dans le tissu hypophysaire du rat et de la souris (Ban et al 1991; Marquette et al 1992). Le ou les types cellulaires portant ces récepteurs ne sont, cependant, pas encore identifiés. Dans le cerveau humain nous n'avons pas pu mettre en évidence la présence de récepteurs de l'IL-1, probablement due au mauvais état des tissus prélevés post mortem — résultats non publiés.

Production d'interleukine-1 dans le SNC et le système neuroendocrinien

Les macrophages du cerveau, les astrocytes mais surtout la microglie (Guillien et al 1986; Guillien et Lachman 1985) sont capables de synthétiser et de libérer de l'IL-1 sous l'effet de diverses stimulations (Plata-Salaman 1991). L'IL-1 est également synthétisée dans les endothéliums vasculaires et elle a été mise en évidence par immunocytochimie dans des neurones de l'hypothalamus humain (Breder et al 1988). La mise en évidence de ARNm suggère la synthèse d'IL-1 dans l'hippocampe, le cortex frontal et l'hypothalamus de rat dans des conditions basales (Bandtlow et al 1990). À l'inverse, chez la souris, ces ARNm ne sont détectables que transitoirement dans la plupart des tissus après une stimulation du système immunitaire par l'injection périphérique de LPS (Ban et al 1992; Gabellec et al 1995). De façon générale, les endotoxines bactériennes (LPS) et les virus augmentent la production de l'IL-1 ou de ses ARNm dans le cerveau (Ban et al 1992; Dinarello 1988; Fontana et al 1984). L'administration de LPS par voie icv augmente également le taux de l'IL-1 dans le liquide céphalorachidien (Coceani et al 1988). Cet effet n'étant pas observé après injection intraveineuse de LPS, ceci confirme que la synthèse de l'IL-1 se réalise in situ dans le SNC. De plus, des agents convulsivants augmentent le taux des ARNm de l'IL-1 dans différentes parties du cerveau (Katsuura et al 1988) qui correspondent aux zones principales de dégénération neuronale induite par les convulsions. Enfin, au cours de

stress chez le rat, la production d'IL-1 serait augmentée dans l'hypothalamus (Minami et al 1990).

Action biologique des cytokines dans le SNC et le système neuroendocrinien

Action sur la croissance et la différenciation du SNC

L'IL-1 est impliquée dans la régulation de la prolifération des cellules gliales. L'effet de l'IL-1 est observé en culture de cellules mais est probablement mis en jeu dans les glioses réactionnelles (Guillien et al 1986). L'IL-1 pourrait également avoir un rôle dans la survie neuronale et la croissance du SNC au cours de l'embryogénèse (Plata-Salaman 1991).

Action neuromodulatrice

De très nombreux effets modulateurs de l'IL-1 ont été mis en évidence : 1. stimulation du système noradrénergique central (Weidenfeld et al 1989); 2. augmentation de la densité des récepteurs opiacés (Wiedermann 1989); 3. augmentation de la biosynthèse de NGF (Lindholm et al 1987), de la synthèse de composés amyloïdes, et de la production de prostaglandines (PGE2) (Rothwell 1991); et 4. effet hyperalgésique aussi bien après injection iv que icv (Plata-Salaman 1991).

Action pyrogénique, somnogénique et modification du comportement

L'IL-1 est l'un des pyrogènes endogènes (Fontana et al 1984) libéré au cours d'un épisode infectieux. Par voie iv, l'injection de l'IL-1 produit une fièvre par un mécanisme dépendant de la synthèse de prostaglandines et impliquant la zone hypothalamique (Dascombe 1985; Kluger 1991). Par voie icv, l'effet pyrogénique de l'IL-1 est obtenu avec des doses mille fois plus faibles et il peut être inhibé par un anticorps ou un antagoniste du CRF ainsi que par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines (Rothwell 1991). Cet effet peut être également inhibé par un traitement par la 6-hydroxydopamine, ce qui suggère que le système catécholaminergique intervient également dans le mécanisme d'induction de la fièvre (Ovadia et al 1989; Weidenfeld et al 1989).

L'IL-1 augmente le sommeil à ondes lentes chez le rat, le lapin et le chat (Krueger et al 1984). Cet effet somnogène peut être rapproché à des modifications du sommeil observées dans les maladies infectieuses ou chroniques ou dans le syndrome de fatigue chronique. De même, la diminution de l'activité locomotrice et de la prise alimentaire observée au cours de la maladie peut être attribuée à une action centrale de l'IL-1 (Plata-Salaman 1991; Tazi et al 1988).

Action au niveau neuroendocrinien

L'injection iv de l'IL-1 provoque, à partir de l'hypothalamus, la libération de somatostatine ainsi que celle du CRF (Berkenbosh et al 1987; Sapolsky et al 1987; Tsagarakis et al 1989) qui à son tour induit une libération

d'ACTH hypophysaire. L'IL-1 pourrait également avoir un rôle direct au niveau de la libération d'ACTH hypophysaire. Ceci a été mis en évidence (Berkenbosh et al 1990) chez la souris mais est en contradiction avec les résultats de la plupart des autres auteurs qui ne constatent pas d'action à court terme de l'IL-1 sur la libération d'ACTH. On peut envisager qu'un tel effet pourrait se produire dans des conditions de stimulation à long terme qui peuvent être réalisées au cours d'épisodes inflammatoires prolongés (Berkenbosh et al 1990; Haour et al 1992).

En ce qui concerne la sécrétion des autres hormones hypophysaires, certaines expériences *in vitro* suggèrent que l'IL-1 augmente la libération de TSH, GH, LH, FSH et PRL. D'autres indiquent, au contraire, une inhibition de la libération de LH et de PRL. Enfin, l'injection d'IL-1 *icv* inhibe la sécrétion de LH (Rivier et al 1989).

Malgré les contradictions observées dans ce domaine, il est clair que l'IL-1 et toutes perturbations conduisant à une production accrue d'IL-1, activent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. La sécrétion de glucocorticoïdes qui en résulte module secondairement la réactivité du système immunitaire (effet immunosuppresseur) ainsi que celle du SNC et de l'hypophyse.

IL-1, pathologie du SNC et homéostasie du système immunitaire

Dans les cas de blessure et d'infection locale du SNC, la biosynthèse de l'IL-1, par exemple, est augmentée dans le tissu nerveux comme elle l'est à la périphérie. Les effets favorables (contrôle de l'infection, cicatrisation) ou défavorables (prolifération gliale, destruction neuronale) qui se produisent à la suite de la libération locale d'interleukine dépendent probablement de l'intensité et de la durée de cette libération. Il faut noter que des taux élevés de l'IL-1 sont présents dans les cerveaux de patients atteints de maladie d'Alzheimer ou du Syndrome de Down (Rothwell 1991), dans la sclérose multiple et dans l'encéphalite chronique (Hofman 1989). Dans la maladie d'Alzheimer, la synthèse de l'IL-1 pourrait être la cause des formations cicatricielles et des dépôts de composés β amyloïdes (Rothwell 1991).

En ce qui concerne les interactions entre SN et SI, la présence de récepteurs spécifiques de l'IL-1 sur des structures neuronales permet de concevoir des circuits de régulations en direction de la périphérie (Figure 1). On peut envisager que certains neurones du gyrus dentelé sensibles à l'IL-1 projettent sur l'hypothalamus, et activent la libération de neuromédiateurs et d'hormones neuroendocriniennes intervenant dans la régulation des fonctions immunitaires.

Il a été récemment démontré que l'injection par voie *icv* de doses très faibles d'IL-1 produisait une inhibition très rapide de la réactivité des cellules du système immunitaire périphérique (Sundar et al 1990; Sundar et al 1991). Cet effet, qui peut être observé en moins de 30 minutes, est le résultat

non seulement d'une activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, mais aussi d'une stimulation directe par l'innervation sympathique d'organes tels que la rate.

Cet effet de type immunosuppresseur peut être également obtenu par une injection *icv* de LPS ou de la protéine gp120 du virus du SIDA (Sundar et al 1991) qui, l'un et l'autre, augmentent la synthèse locale de l'IL-1. Les récepteurs centraux de l'IL-1 sont très probablement à l'origine des messages neuroendocriniens et nerveux sympathiques de type immunomodulateur observés dans ces expériences. Des altérations de la production de cytokines, induites au niveau central par un virus tel que celui du SIDA, seraient susceptibles de provoquer un état d'immunosuppression.

Il semble à l'heure actuelle que les messages neuroendocriniens en provenance du cerveau et en direction des tissus immunocompétents soient essentiellement de type inhibiteur. On peut envisager que ces messages ont pour finalité un contrôle par le cerveau de l'ampleur de la réponse immunitaire. Ceci peut être obtenu d'une part, en augmentant la sécrétion de diverses hormones hypophysaires et, en particulier, d'ACTH qui produira une libération de glucocorticoïdes immunosuppresseurs et, d'autre part, en modulant l'activité des organes immunocompétents par l'innervation sympathique.

Ces multiples boucles de régulation (Figure 1) sont probablement interdépendantes et agissent en synergie. De ce fait, l'homéostasie entre systèmes nerveux et immunitaires est la résultante de ces interactions multiples et complexes.

RÉFÉRENCES

- Ban E, Haour F, Lenstra R. 1992. Brain interleukin-1 gene expression induced by peripheral lipopolysaccharide administration. *Cytokine* 4:48-54.
- Ban E, Marquette C, Sarriau A, Fitzpatrick F, Fillion G, Milon G, Rostène W, Haour F. 1993. Regulation of interleukin-1 receptor expression in mouse brain and pituitary by lipopolysaccharide and glucocorticoids. *Neuroendocrinology* 58:581-587.
- Ban E, Milon G, Prudhomme N, Fillion G, Haour F. 1991. Receptors for interleukin-1 (α and β) in mouse brain: mapping and neuronal localization in hippocampus. *Neuroscience* 43:21-30.
- Bandtlow CE, Meyer M, Lindholm D, Spranger M, Heumann R, Thoenen H. 1990. Regional and cellular codistribution of interleukin-1 beta and nerve growth factor mRNA in the adult rat brain: possible relationship to the regulation of nerve growth factor synthesis. *J Cell Biol* 111:1701-1711.
- Banks W, Ortiz L, Plotsin S, Kastin A. 1991. Human interleukin-1 α , murine IL-1 α and murine IL-1 β are transported from blood to brain in the mouse by a shared

- saturable mechanism. *J Pharmacol Exp Therap* 259:988-996.
- Berkenbosh F, De Rijk R, Del Rey A, Besedovsky H. 1990. Neuroendocrinology of interleukin-1. In: Porter JC, Jefna, editors. *Circulating regulatory factors and neuroendocrine function*. New York: Plenum Press. p 303-314.
- Berkenbosh F, Van Oers J, Del Rey A, Tilders F, Besedovsky H. 1987. Corticotropin-releasing factor producing neurons in the rat activated by interleukin-1. *Science* 238:524-526.
- Besedovsky H, Del Rey A, Sorkin E, Dinarello CA. 1990. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science* 233:652-654.
- Blalock JE. 1989. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol Rev* 69:1-32.
- Breder CD, Dinarello CA, Saper CB. 1988. Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. *Science* 240:321-324.
- Cocceani F, Lees J, Dinarello CA. 1988. Occurrence of interleukin-1 in cerebrospinal fluid of the conscious cat. *Brain Res* 446:245-250.
- Cunningham E, Wada E, Carter D, Tracey D, Battey J, De Souza E. 1992. In situ histochemical localization of type 1 interleukin-1 receptor messenger RNA in the central nervous system, pituitary and adrenal gland of the mouse. *J Neurol Sci* 12:1101-1114.
- Dascombe MJ. 1985. The pharmacology of fever. *Prog Neurobiol* 25:327-373.
- Dinarello CA. 1987. The biology of interleukin 1 and comparison to tumor necrosis factor. *Immunol Lett* 16:227-232.
- Dinarello CA. 1988. Interleukin-1. *Ann N Y Acad Sci* 546:122-132.
- Farrar WL, Kilian PL, Ruff MR, Hill JM, Pert CB. 1987. Visualization and characterization of interleukin-1 receptors in brain. *J Immunol* 139:459-453.
- Fontana A, Waber E, Dayer JM. 1984. Synthesis of interleukin-1/endogenous pyrogen in the brain of endotoxin treated mice. *J Immunol* 133:1696-1698.
- Gabellac MM, Griffais R, Fillion G, Haour F. 1995. Brain expression of interleukin-1 α and β and of interleukin 1 receptor antagonist mRNA: regulation in mice by lipopolysaccharide (LPS) stimulation. *Mol Brain Res* 31:122-130.
- Guillian D, Baker TJ, Shih L-CN, Lachman LB. 1986. Interleukin-1 of the central nervous system is produced by ameboid microglia. *J Exp Med* 164:594-604.
- Guillian D, Lachman LB. 1995. Interleukin-1 stimulation of astroglial proliferation after brain injury. *Science* 228:497-499.
- Haour F, Ban E, Marquette C, Milon G, Fillion G. 1992. Brain interleukin-1 receptors; mapping, characterization and modulation. In: Rothwell N, Dantzer R, editors. *Interleukin-1 in brain*. Pergamon Press. pp 13-26.
- Haour FG, Ban EM, Milon GM, Baran D, Fillion GM. 1990. Brain interleukin-1 receptors: characterization and modulation after lipopolysaccharide injection. *Prog Neuroendocrine Immunology* 3:196-204.
- Hofman F. 1989. Cytokines in central nervous system disease. In: Goetzl EJ, Spector NH, editors. *Neuroimmune networks: physiology and diseases*. New York: AR Liss Inc.
- Katsuura G, Gottschall PE, Arimura A. 1988. Identification of a high-affinity receptor for interleukin-1 beta in rat brain. *Biochem Biophys Res Commun* 156:61-67.
- Kluger MJ. 1991. Fever: role of pyrogens and cryogens. *Physiol Rev* 71: 93-127.
- Krueger JM, Walter J, Dinarello CA, Wolff SM, Chedid L. 1984. Sleep-promoting effects of endogenous pyrogen (interleukin-1). *Am J Physiol* 246:R994-R999.
- Lindholm D, Heumann R, Meyer M, Thoenen H. 1987. Interleukin-1 regulates synthesis of nerve growth factor in non-neuronal cells of rats sciatic nerve. *Nature* 230:658-659.
- Marquette C, Van Dam AM, Berkenbosch F, Ban E, Crumeyrolle-Arias M, Fillion G, Haour F. 1992. Interleukin 1 β receptor in rat brain and pituitary [Abstract]. 9th International Congress of Endocrinology, Nice; P. 18.04.089.
- Minami M, Kuraishi Y, Yamaguchi T, Nakai S, Hirai Y, Satoh M. 1990. Convulsants induce interleukin-1 β messenger RNA in rat brain. *Biochem Biophys Res Comm* 171: 832-837.
- Ovadia H, Abramsky O, Weidenfeld J. 1989. Evidence for the involvement of the central adrenergic system in the febrile response induced by interleukin-1 in rats. *J Neuroimmunol* 25:109-116.
- Plata-Salaman CR. 1991. Immunoregulators in the nervous system. *Neurosci Biobehav Rev* 15:185-215.
- Rivier C, Chizzonite R, Vale W. 1989. In the mouse, the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by a lipopolysaccharide (endotoxin) is mediated through interleukin-1. *Endocrinology* 125:2800-2805.
- Rothwell NJ. 1991. Functions and mechanisms of interleukin-1 in the brain. *Trends Pharmaceutical Sci* 12: 430-436.
- Sapolsky R, Rivier C, Yamamoto G, Plotsky P, Vale W. 1987. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science* 238:522-524.
- Sharp B, Matta S, Peterson P, Newton R, Chao C, McAllen K. 1989. Tumor necrosis factor is a potent ACTH secretagogue: comparison to interleukin-1 β . *Endocrinology* 124:3131-3136.
- Smith L, Brown S, Blalock J. 1989. Interleukin-2 induction of ACTH secretion: presence of an interleukin-2 receptor

- chain-like molecule on pituitary cells. *J Neuroimmunol* 21:249-254.
- Sundar SK, Cierpal MA, Kamaraju LS, Long S, Hsieh S, Lorenz C, Aaron M, Ritchie JC, Weiss JM. 1991. Human immunodeficiency virus glycoprotein (gp 120) infused into rat brain induces interleukin-1 to elevate pituitary-adrenal activity and decrease peripheral cellular immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:11246-11250.
- Sundar SK, Cierpal MA, Kilts C, Ritchie JC, Weiss JM. 1990. Brain IL-1 induced immunosuppression occurs through activation of both pituitary-adrenal axis and sympathetic nervous system by corticotropin-releasing factor. *J Neurosci* 10:3701-3706.
- Takao T, Tracey DE, Mitchell WM, Desouza ER. 1990. Interleukin-1 receptors in mouse brain-characterization and neuronal localization. *Endocrinology* 127:3070-3078.
- Tazi A, Dantzer R, Crestani F, Le Moal M. 1988. Interleukin-1 induces conditioned taste aversion in rats: a possible explanation for its pituitary-adrenal stimulating activity. *Brain Res* 473:369-371.
- Tsagarakis S, Gillies G, Rees LH, Besser M, Grossman A. 1989. Interleukin-1 directly stimulates the release of corticotrophin releasing factor from rat hypothalamus. *Neuroendocrinology* 49:98-101.
- Weidenfeld J, Abramsky Q, Ovadia H. 1989. Evidence for the involvement of the central adrenergic system in interleukin 1-induced adrenocortical response. *Neuropharmacology* 12:1411-1414.
- Wiedermann CJ. 1989. Interleukin-1 interaction with neuroregulatory systems: selective enhancement by recombinant human and mouse interleukin-1 of *in vitro* opioid peptide receptor binding in rat brain. *J Neurosci Res* 22:172-180.